



CA 125之臨床診斷應用探討

葉蕙綾¹ 蘇世斌² 黃國峯³

前言

卵巢癌在婦女癌症中雖不是發生率最高的，但卻是死亡率最高的癌症之一，因此卵巢癌對於婦女來說，可謂是一可怕的隱形殺手，由於卵巢癌初期常缺乏明顯徵兆，往往在發現時已經是癌症末期。利用血清CA 125檢驗對於卵巢癌的高特異性，已經越來越被廣泛運用於各項健康檢查項目中，將血清CA 125列為癌症篩檢的腫瘤標記之一。做為家庭醫學科醫師，無可避免的是將會面臨到更多CA 125異常值的個案諮詢，在臨床上該如何正確的處理，正考驗著醫師的智慧。

CA 125之生化學

Cancer antigen 125(CA 125) 是一種源自體腔上皮組織(coelomic epithelium)的正常細胞所產生高分子的醣蛋白(>20,000 Da)。OC 125標記是在CA 125中可被辨視的單株抗體。OC 125是一種鼠

類的單株抗體(murine monoclonal antibody)，藉由BALB/c 鼠類的漿液性乳突囊腺細胞癌株(serous papillary cystadenocarcinoma cell line (OVCA 433))所分化的OC細胞，經由免疫活化而來的。在原始免疫組織研究，OC 125抗體作用在羊膜和胎兒體腔上皮組織的衍生物。而在成人，CA 125可在源自體腔(coelomic origin)的正常細胞及腫瘤被發現，像是子宮內膜、子宮內頸(endocervix)和輸卵管上皮細胞(the epithelium of fallopian tubes)。OC 125也作用在源自間皮細胞(mesothelial cells)的肋膜、心包膜和腹膜，尤其是這些組織發生發炎和沾黏時，可導致分泌增加。CA 125抗原一開始並沒有被發現存在正常的卵巢表面上皮，而是其他研究發現CA 125除了存在胰臟、大腸、膽囊、胃和腎臟的上皮，同樣也存在正常的卵巢上皮。

原本的CA 125 檢驗，是應用OC 125 去捕獲(capture)和追蹤(tracer)抗體。目前，新一代的CA 125的檢驗方法：CA 125 II，除了利用原本的OC 125外，又加入單株抗體M11片斷做為捕獲抗體的檢驗方法，使得CA 125 偵測範圍更廣。新一代檢驗方法的敏感度和特異度均優於原本

1 財團法人奇美醫學中心 家庭醫學科

2 財團法人奇美醫學中心 附設南科診所

3 財團法人奇美醫學中心 婦產科

關鍵詞：CA 125, Ovarian Cancer, Screening



的CA 125 檢驗，目前臨床上使用皆為CA 125 II，所以CA 125 II的正常值也同樣定位在35 U/mL。

CA 125與婦科疾病關係

對於健康的婦女而言，在月經期和懷孕早期都可以偵測到CA 125的上升。除此之外，CA 125的上升也跟許多良性婦科疾病有關，在停經前婦女最常見的原因是子宮內膜異位症(endometriosis)。在非婦科疾病中，如腹膜炎和肝硬化患者也會出現CA 125昇高的情形，主要的原因與肝病患者出現腹水

有關。而在一些非卵巢惡性腫瘤的疾病，像乳癌、大腸直腸癌、肝癌和子宮內膜癌也可見到CA 125上升的情形(表一)。

但在停經後且曾經接受過子宮切除手術的婦女，其CA 125的數值會有下降的情形，這不包括單側卵巢切除的婦女。推測這可能是因為子宮切除後，失去輸卵管、子宮內膜及子宮內頸上皮，這些已知會表現CA 125抗原的組織。生育後的婦女的CA 125數值則沒有顯著的上升。另外，CA 125在懷孕早期會升高，特別是在第一孕期(first trimester)，Jacobs就曾在1989年報告過第一孕期中CA 125高達1250 U/mL的案例。一般而言，懷孕中血

表一 與血清CA 125上升有關的情況

婦科情況	非婦科情況
A. 婦科惡性腫瘤	肝病及肝硬化
卵巢上皮及子宮內膜癌	結腸炎
輸卵癌及生殖細胞癌	心臟衰竭
子宮頸腺癌	糖尿病
卵巢Sertoli-Leydig cell腫瘤	憩室炎
B. 良性婦科疾病	狼瘡
良性卵巢腫瘤	間皮瘤
子宮內膜異位症	心包炎
功能性卵巢囊腫	結節性多動脈炎(Polyarteritis nodosa)
平滑肌瘤(Leiomyomata)	手術後期
梅格氏症候群(Meigs' syndrome)	先前受過放射線照射
骨盆腔發炎	腎病
子宮腺肌症	類肉瘤病(Sarcoidosis)
卵巢過度刺激(Ovarian hyperstimulation)	結核病
C. 正常婦科生理	肋膜積水
月經期間	腹水
懷孕	非婦科癌症
	乳癌
	大腸直腸癌
	肺癌
	胰臟癌

資料來源：Gallup DG, Talleo OE, South Med J 1997; 90:972.



CA 125與癌症篩檢

清CA 125的濃度自上次月經之後30~40天逐漸上升，35~60天達到高峰值，在懷孕第一孕期末期會開始下降，學者推測可能是因為蛻膜化子宮內膜(decidualized endometrium)的關係。有些案例發現在分娩後仍有持續的CA 125上升，推測可能是因為子宮內的血液組織障壁(blood tissue barriers)永久性的破壞所造成的。而之前有過口服避孕藥或荷爾蒙替代療法病史的婦女，其CA 125的數值並沒有顯著的變化。雖然CA 125和年齡之間沒有顯著的關係，但隨著年齡上升CA 125仍會有小量的下降。

目前許多研究都已經知道，對於有子宮內膜異位的婦女，其血清CA 125的數值比起一般正常婦女要來的高。分析血清、腹水的CA 125數值與子宮內膜異位的程度，發現CA 125數值與疾病的嚴重度呈現有意義的線性增加。許多研究也探討腹水(peritoneal fluid)中CA 125濃度與血清中的關聯性，一般認為腹水中的濃度大約是血清中的2~9倍，也有報告提到腹水中CA 125的濃度會增加10倍到100倍。許多研究都認為血清CA 125的數值可做為stage III 和 IV的子宮內膜異位的診斷標記，而有少數研究提到在stage I 和 II 的子宮內膜異位，也有較高的血清CA 125。但是，對於子宮內膜異位的病人，月經期的CA 125值都明顯高於濾泡期和黃體期。有些學者也認為在月經週期時血清CA 125會升高，甚至有案例發現CA 125在月經週期會升高到>300U/mL。

應用CA 125在非高危險族群篩檢卵巢癌的主要問題，是由於疾病的低盛行率(low prevalence)及檢驗的低特異性(low specificity)。低盛行率與低特異性使得陽性預測值(positive predictive value; PPV)變得沒有臨床價值。

有些研究，就針對將CA 125檢測與非侵入性診斷方法結合，以增加卵巢癌篩檢的診斷率的可行性進行分析。Einhorn (1992)在5,550名年齡大於40歲健康的婦女中，針對其中175名(3%)CA 125濃度大於35 U/mL的婦女，每3個月追蹤一次CA 125數值，總共平均32個月，並且每6個月接受骨盆內診檢查(pelvic examinations)和經腹腔超音波檢查(transabdominal ultrasonography)。結果有6名婦女被找到有卵巢癌：各有兩個stages IA, IIB, and IIIC。另外有3個卵巢癌，是在剩下的5,375名CA 125正常值的婦女中被發現的。使用這種方法篩檢卵巢癌的敏感度(sensitivity)是67%，但PPV只有3%。Jacobs (1988)合併使用CA 125和骨盆腔內診檢查(vaginal examination)，篩檢了1,010名無症狀的停經婦女，對於挑選出的案例用經腹腔超音波做進一步的檢查。發現只用CA 125篩檢的有97%的特異度(specificity)。如果CA 125合併經腹腔超音波則有99.8%的特異度，但CA 125合併骨盆腔內診檢查則特異度到達100%。另一篩檢方法是針對22,000停經



後婦女(大於45歲)，利用血清CA 125和腹部超音波，篩選出41名陽性值的婦女，之後以腹腔鏡檢查(laparoscopy)或剖腹檢查(laparotomy)做進一步確認，結果有30名婦女並沒有發現卵巢癌，特異度為99.9%，但PPV只有27%。

Arjun RJ et al. (1999年)則認為停經後無症狀的婦女，當CA 125異常(閾值30U/mL)時，會明顯地增加婦科癌症的危險，需要進一步檢查來排除婦科癌症發生的可能性。但這類的婦女並不會增加乳癌或其他癌症的危險，所以並不需要排除非婦科癌症。另外，雖然乳癌的過去病史與CA 125上升有關，但CA 125並不是乳癌復發的指標，因此並不用考慮復發的可能性。

如何解讀CA 125異常值

年輕女性升高的CA 125數值經常與良性骨盆腫瘤有關，某些研究結果就根據年齡或停經狀態將這些族群分層。例如Vasilev et al.的研究則提到年齡小於50歲的婦女，CA 125數值小於35 U/mL的都是良性腹腔腫瘤，大於35 U/mL的婦女則有15%為惡性腫瘤；相反的，年齡大於50歲且CA 125數值大於35 U/mL的婦女，有80%是惡性卵巢腫瘤。Malkasian則認為不區別停經前後的婦女，當CA 125數值超過65 U/mL時，可分別良性與惡性的比例有92%的特異度及75%的敏感度。然而若只看停經後的婦女，則有更高的特異度97%及敏感度78%，陽性和陰性

的預測值(positive and negative predictive values; PPV and NPV)分別是98和72%。

Finkler 就評估106名有接受婦科檢查(gynecological examination)、超音波篩檢及CA 125的測定(cut-off(閾值)為35 U/mL)的婦女。則發現超音掃描的敏感度和特異度分別是30%和94%，婦科檢查則分別是43%和91%，而CA 125的測定則分別為68%和74%。當CA 125的測定為陽性再合併任何一種檢驗方式，PPV會上升到100%而NPV則在91%到100%之間。另外，Maggino也收集137位停經後腹部超音波懷疑有惡性骨盆腔腫瘤的婦女，則發現超音波檢查的敏感度和特異度分別是85%和78%。不過，CA 125與超音波同時為陽性時，會增加敏感度到95%及特異度到91%。結合兩項檢查其PPV和NPV分別是89%和96%。

CA 125應用於卵巢癌的術後追蹤

除了篩檢之外，目前也公認CA 125的數值是做為卵巢癌追蹤及治療後評估的最佳指標。Malgorzata (1995)收集了過去12年間所發表的15篇研究，總共515名患者，發現在最初治療後，超過74%的個案其CA 125的數值的變化會和腫瘤消退或進行(tumor regression or progression)相符合。而大多數作者認為血清CA 125的變化是有意義的，像是增加原本的100%或是減少了50%，其他也有人定義增加50%為疾病進行，而減少50%則為治療反應的指標。當CA 125濃度逐漸增加而超過閾值(cut-off level)時，則被認為是復發



(recurrence)。Niloff 針對55名在治療後無放射線照射的患者，做一系列CA 125濃度的研究。他發現在35名患者中有33名(94%)，其CA 125值上升(閾值35 U/mL)比臨床上診斷復發的時間平均提早3個月。

某些研究探討是否可以CA 125的數值代替二次探查(second-look operations)，以取代有些人用laparotomy 或laparoscopy做為二次探查的方法。已經有人提到二次探查前血清CA 125的數值可能與殘餘腫瘤的大小有關。根據Berek表示，在二次探查無異常發現的患者中，沒有血清CA 125超過35 U/mL；相反的，CA 125的數值有上升(閾值35 U/mL)的患者，有30%腫瘤直徑小於1.5公分而有60%的患者腫瘤直徑超過1.5公分，沒有一名患者的腫瘤直徑超過1.9公分，而有正常血清CA 125的數值。Patsner發現有96%的患者殘餘腫瘤(residual tumor)直徑小於1公分與71%腫瘤直徑1.1~2公分的病患，都有正常的CA 125數值。CA 125數值上升與整個疾病和殘餘腫瘤變大有關。然而，正常的CA 125值也會出現在大體積的腫瘤(大於2公分)。

有些研究，追蹤一次、二次或三次卵巢癌化療後的CA 125數值，結果發現CA 125可當做是一個預測存活的變數。Mogensen測得121名stage III 和IV的卵巢癌患者，在第一次、第二次和第三次化療後一個月的CA 125數值。根據CA 125數值將患者分成三個族群(≤ 10 , 11-100, >100 U/ml)。19名(18%)在第三次

化療後一個月CA 125大於100U/mL的患者，其平均存活只有七個月。相反的，41位(38%)在第三次療程後小於10U/mL的病患，則有50%的5年存活率。

CA 125的半衰期(half-life)可能也與卵巢癌預後有關，CA 125的生理半衰期估計為4.8天。Van der Burg則提到，比較CA 125的半衰期超過20天與小於20天的患者，發現半衰期較長的有較快的疾病進展，且和半衰期短的平均存活期43個月比較起來，半衰期較長的只有11個月的平均存活期。此外，Hunter則表示並沒有發現CA 125的半衰期與無病存活(disease-free survival)之間的關係，但是小於20天的CA 125的半衰期有較長的整體存活期。這個看法也同時被其他作者所證實。

因為血清CA 125值與產生腫瘤標記的細胞體積增大有關，而CA 125檢驗的敏感度也與卵巢癌FIGO stage有相當的關聯性。如果將所有組織型態都包括在內，在第一期的病人有51%的CA 125值上升，第二期有71%，第三期有91%而第四期則有98%。由此可知，CA 125的濃度也會因FIGO stage而變化，越後期的病人有越高的標記值。Markowska 等人就提到在第一、二期的病人平均濃度是20 U/mL，第三期是393 U/mL及第四期是689 U/mL。

CA 125濃度也和卵巢癌腫瘤大小有關。Canney提到在腫瘤直徑小於2公分的病人中有63% CA 125的濃度上升，腫瘤在2-10公分的有76%，而當腫瘤直徑大於



10公分時則有100%。同樣的，CA 125的平均值也與腫瘤大小有關，小於2公分的濃度總計為234 U/mL，而更大的腫瘤如2-10公分和直徑大於10公分的則分別為254 U/mL和1021 U/mL。在其他研究中也提到CA 125的平均值與腫瘤大小有相似的關係。

有些研究認為卵巢癌的組織型態和血清中CA 125的數值沒有任何的關聯性，但Toftager-Larsen et al.則提到隨著組織分期，而有有意義的CA 125上升值，例如陽性標記的比例由grade I的38%上升到grade III的81%。同樣的，Vergote et al.發現比起中度分化或分化不良腫瘤，分化良好的患者有較低的CA 125數值。

在最近的研究，Rosman根據CA 125的半衰期、最大和最小的CA 125值、分期、組織型態以及殘餘疾病的大小為準則，歸納出CA 125用於預測卵巢癌預後的重要性。如果患者腫瘤直徑小於1公分、CA 125的半衰期小於12天以及正常的CA 125值，在診斷後的第一年有100%的機率沒有疾病(free of disease)，之後的第二年仍有93%，而在第三年仍有85%的機率。

結論

因許多良性婦科疾病與正常婦科生理都會影響CA 125的數值，加上CA 125數值本身敏感度不高以及卵巢癌的低盛行率，以致於陽性預測值偏低，所以CA

125並不適合作為一有用的篩檢工具，但如果合併超音波或婦科檢查做為輔助診斷時，特異度和陽性預測值則會大幅度地增加。此外，還應考慮患者的年齡及臨床症狀，例如避開月經期，才能提高疾病的診斷率，以減少不必要的醫療資源浪費及病患不安的心理。因此，目前透過大規模的研究認為，建議對於有卵巢癌家族史及停經後的婦女，每年應做一次婦科超音波及CA 125的檢測。

此外，血清CA 125在卵巢癌追蹤及預後評估扮演了的最佳指標。特別是手術治療後的患者，CA 125的半衰期、最大和最小值，CA 125與腫瘤分期、組織型態以及殘餘疾病的大小都與卵巢癌的預後有關，可當做是一個預測存活的獨立變數。也因為CA 125比臨床上診斷復發的時間要來的早，因此建議治療後每三個月追蹤一次CA 125，連續兩年，之後視情況減少。

參考資料

1. Tuxen MK, Soletormos G, Dombernowsky P: Tumor markers in the management of patients with ovarian cancer. *Cancer Treat Rev* 1995; 21:215-45.
2. Pauler DK, Menon U, McIntosh M, Symecko HL, Skates SJ, Jacobs IJ: Factors Influencing Serum CA125II Levels in Healthy Postmenopausal Women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2001; 10:489-93.
3. 張廷禎，吳明義，何弘能：高血清在婦產科學上的意義。 *Formosan J Med* 1997； 1：398-403。
4. Jeyarajah AR, Ind TEJ, Skates S, Oram DH, Jacobs IJ: Serum CA125 Elevation and Risk of Clinical Detection of Cancer in Asymptomatic Postmenopausal Women. *Cancer* 1999; 85: 2068-72.